

Załącznik B.1.

**LECZENIE PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B (ICD-10 B 18.1)**

<b>ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO</b>		
<b>ŚWIADCZENIOBIORCY</b>	<b>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE</b>	<b>BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU</b>
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>1.1. Do programu są kwalifikowani świadczeniobiorcy w wieku powyżej 3 lat, chorzy na przewlekle wirusowe zapalenie wątroby typu B, charakteryzujący się obecnością HBV DNA w surowicy oraz antygenu HBs przez czas dłuższy niż 6 miesięcy oraz spełniający dwa spośród trzech poniższych kryteriów:</p> <p>1) poziom wirerii HBV DNA powyżej 2000 IU/mL dla osób HBe (-) i powyżej 20 000 IU/mL dla osób HBe (+);</p> <p>2) aktywność AIAT przekraczająca górną granicę normy w co najmniej trzech oznaczeniach wykonanych w okresie nie krótszym niż trzy miesiące i nie dłuższym niż 12 miesięcy;</p> <p>3) zmiany histologiczne w wątrobie potwierdzające rozpoznanie przewlekłego zapalenia wątroby.</p> <p>W uzasadnionych przypadkach (marskość wątroby z nadciśnieniem wrotnym, hipersplenizm, żylaki przełyku, naczyniakowatość, hemofilia i inne skazy krwotoczne) po uzyskaniu zgody konsultanta wojewódzkiego, w ocenie stopnia nasilenia włóknienia wątrobowego można uwzględniać badanie elastograficzne.</p> <p>1.2. Do programu są kwalifikowani świadczeniobiorcy z marskością wątroby oraz z wykrywalnym HBV DNA niezależnie od poziomu transaminaz (świadczeniobiorcy z niewyrównaną marskością wątroby są leczeni w trybie pilnym, z zastrzeżeniem ust. 4 pkt 1).</p> <p>1.3. Do programu są kwalifikowani świadczeniobiorcy oczekujący na przeszczep narządowy niezależnie od poziomu</p>	<p><b>1. Interferony:</b></p> <p>1) interferon pegylowany alfa-2a:</p> <p>a) 90 µg/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań,</p> <p>b) 135 µg/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań,</p> <p>c) 180 µg/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań;</p> <p>2) interferon rekombinowany alfa-2a:</p> <p>a) ampułkostrzykawki zawierające 3 mln j.m./0,5 ml,</p> <p>b) ampułkostrzykawki zawierające 6 mln j.m./0,5 ml,</p> <p>c) ampułkostrzykawki zawierające 9 mln j.m./0,5 ml;</p> <p>3) interferon rekombinowany alfa-2b - wielodawkowy automatyczny dozownik po 18 MIU, 30 MIU lub 60 MIU, zawierający 1,2 ml roztworu o stężeniu 15 mln j.m./ml (6 dawek po 3 mln j.m.) lub 25 mln j.m./ml (6 dawek po 5 mln j.m.), lub 50 mln j.m./ml (6 dawek po 10 mln j.m.);</p> <p>4) naturalny interferon leukocytarny:</p> <p>a) ampułki po 3 000 000 j.m.,</p> <p>b) ampułki po 6 000 000 j.m.</p> <p>Interferony dawkuje się zgodnie z zaleceniami zawartymi w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych. Redukcja dawki możliwa jest zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Czas leczenia interferonami nie może przekroczyć 48 tygodni.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia interferonem</b></p> <p>1) poziom wirerii HBV DNA;</p> <p>2) oznaczenie antygenu HBs;</p> <p>3) oznaczenie antygenu HBe;</p> <p>4) oznaczenie przeciwciał anti-HBe;</p> <p>5) oznaczenie przeciwciał anti-HCV;</p> <p>6) oznaczenie przeciwciał anti-HIV;</p> <p>7) morfologia krwi;</p> <p>8) oznaczenie poziomu ALT;</p> <p>9) proteinogram;</p> <p>10) oznaczenie poziomu glukozy;</p> <p>11) czas lub wskaźnik protrombinowy;</p> <p>12) oznaczenie autoprzeciwciał;</p> <p>13) oznaczenie poziomu TSH;</p> <p>14) oznaczenie poziomu fT4 lub fT3;</p> <p>15) oznaczenie stężenia mocznika i kreatyniny;</p> <p>16) USG jamy brzusznej;</p> <p>17) biopsja wątroby – w przypadkach uzasadnionych kryteriami kwalifikacji;</p> <p>18) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym.</p> <p><b>2. Monitorowanie leczenia interferonem</b></p> <p>1) w dniu rozpoczęcia terapii:</p> <p>a) morfologia krwi,</p> <p>b) oznaczenie poziomu ALT,</p> <p>c) czas lub wskaźnik protrombinowy,</p> <p>d) oznaczenie stężenia kreatyniny,</p> <p>e) oznaczenie poziomu AFP;</p>

<p>wiremii HBV DNA i stwierdzonego poziomu aktywności AIAT.</p> <p>2. U świadczeniobiorców w wieku od 3 do 18 lat stosuje się wyłącznie interferon rekombinowany alfa-2b.</p> <p>3. Lekiem pierwszego rzutu w terapii pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B dotychczas nieleczonych są interferony stosowane w monoterapii, o ile nie ma przeciwwskazań do ich podania. Preferowanym interferonem ze względu na wyniki leczenia jest interferon pegylowany alfa-2a, a pozostałe interferony bierze się pod uwagę tylko w szczególnych sytuacjach, podanych w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych.</p> <p><b>4. Choroby lub stany wykluczające stosowanie interferonów</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) niewyrównana marskość wątroby;</li> <li>2) ciężka współistniejąca choroba serca, w tym niewydolność krążenia, niestabilna choroba wieńcowa;</li> <li>3) niewyrównana cukrzyca insulinozależna;</li> <li>4) choroby o podłożu autoimmunologicznym, z wyłączeniem autoimmunologicznego zapalenia wątroby typu II (anty-LKM-1);</li> <li>5) niewyrównana nadczynność tarczycy;</li> <li>6) retinopatia (po konsultacji okulistycznej);</li> <li>7) padaczka (po konsultacji neurologicznej);</li> <li>8) czynne uzależnienie od alkoholu lub środków odurzających;</li> <li>9) ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>10) czynna psychoza, depresja (po konsultacji psychiatrycznej);</li> <li>11) choroba nowotworowa czynna lub z dużym ryzykiem wznowy (po konsultacji onkologicznej, hematologicznej lub hematologicznej);</li> <li>12) inne przeciwwskazania do stosowania poszczególnych rodzajów interferonu określone w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych.</li> </ol> <p><b>5. Kryteria wyłączenia z leczenia interferonem</b></p>	<p><b>2. Analogi nukleozydowe lub nukleotydydowe</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) lamiwudyna: <ul style="list-style-type: none"> <li>- tabletki po 100 mg - raz dziennie 1 tabletką;</li> </ul> </li> <li>2) entekawir: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) tabletki po 0,5 mg - raz dziennie 1 tabletką u osób uprzednio nieleczonych analogami nukleozydowymi lub nukleotydydowymi,</li> <li>b) tabletki po 1,0 mg - raz dziennie 1 tabletką u osób uprzednio leczonych analogami nukleozydowymi lub nukleotydydowymi;</li> </ul> </li> <li>3) adefowir: <ul style="list-style-type: none"> <li>- tabletki po 10,0 mg - raz dziennie 1 tabletką;</li> </ul> </li> <li>4) tenofowir: <ul style="list-style-type: none"> <li>- tabletki po 245 mg - raz dziennie 1 tabletką.</li> </ul> </li> </ol> <p>W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek możliwa jest zmiana dawkowania entekawiru, adefowiru i tenofowiru zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>2) w 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 tygodniu: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi,</li> <li>b) oznaczenie poziomu ALT;</li> </ol> </li> <li>3) w 4, 12, 24, 48 tygodniu - oznaczenie stężenia kreatyniny;</li> <li>4) w 12 tygodniu: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) poziom wiremii HBV DNA,</li> <li>b) oznaczenie antygenu HBsAg;</li> </ol> </li> <li>5) w 24, 48 tygodniu: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie antygenu HBsAg,</li> <li>b) oznaczenie antygenu HBeAg,</li> <li>c) oznaczenie przeciwciał anti-HBe,</li> <li>d) poziom wiremii HBV DNA;</li> </ol> </li> <li>6) w 12, 24, 36, 48 tygodniu: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie poziomu TSH,</li> <li>b) oznaczenie poziomu FT4 lub FT3;</li> </ol> </li> <li>7) w 48 tygodniu: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) proteinogram,</li> <li>b) czas lub wskaźnik protrombinowy,</li> <li>c) oznaczenie poziomu AFP,</li> <li>d) USG jamy brzusznej.</li> </ol> </li> </ol> <p><b>3. Badania przy kwalifikacji do leczenia analogami nukleozydów lub nukleotydydów</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) poziom wiremii HBV DNA;</li> <li>2) oznaczenie antygenu HBe;</li> <li>3) oznaczenie przeciwciał anti-HBe;</li> <li>4) wirogram (lekooporność);</li> <li>5) morfologia krwi;</li> <li>6) oznaczenie poziomu ALT;</li> <li>7) proteinogram;</li> <li>8) czas lub wskaźnik protrombinowy;</li> <li>9) oznaczenie stężenia kreatyniny;</li> <li>10) USG jamy brzusznej;</li> <li>11) biopsja wątroby - w przypadkach uzasadnionych kryteriami kwalifikacji.</li> </ol>
--	---	--

- 1) brak odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia definiowanej jako zmniejszenie poziomu wirerii HBV DNA o co najmniej 1 log<sub>10</sub>;
  - 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości lub nietolerancji na substancję czynną lub pomocniczą;
  - 3) choroby lub stany wymienione w ust. 4 ujawnione w trakcie leczenia interferonem.
- 6.1. W przypadkach niemożności zastosowania interferonów lub ich nieskuteczności należy rozważyć stosowanie analogów nukleozydowych lub nukleotydowych.
- 6.2. U pacjentów HBeAg (-) leczenie należy rozpocząć od entekawiru albo tenofowiru albo lamiwudyny, a u osób HBeAg (+) leczenie należy rozpocząć od adefowiru albo entekawiru albo tenofowiru.
- 6.3. Po pierwszych 12 tygodniach leczenia analogami nukleozydowymi lub nukleotydowymi należy ocenić ich skuteczność. Dla kontynuacji leczenia określonym analogiem nukleozydowym lub nukleotydowym konieczne jest obniżenie początkowych wartości wirerii HBV DNA co najmniej o 1 log<sub>10</sub>.
- 6.4. W uzasadnionych przypadkach leczenie określonym analogiem nukleozydowym lub nukleotydowym może być kontynuowane do 24 tygodnia, do ponownej oceny skuteczności, zgodnie z ust. 6.5.
- W innych przypadkach należy zmienić lek po uzyskaniu wyniku lekooporności i sprawdzeniu adherencji pacjenta do leczenia.
- 6.5. Po 24 tygodniach terapii należy ponownie ocenić jej skuteczność poprzez ilościowe oznaczenie poziomu wirerii HBV DNA. W wypadku niewykrywalnego HBV DNA leczenie należy kontynuować do osiągnięcia punktu końcowego leczenia. W innym wypadku należy rozważyć zmianę leku po uzyskaniu wyniku wirogramu i sprawdzeniu adherencji pacjenta do leczenia, stosując monoterapię jednym z leków opisanym w programie.

#### **4. Monitorowanie leczenia analogami nukleozydów lub nukleotydów**

- 1) w dniu rozpoczęcia terapii:
  - a) morfologia krwi,
  - b) oznaczenie poziomu ALT,
  - c) czas lub wskaźnik protrombinowy,
  - d) oznaczenie stężenia kreatyniny,
  - e) oznaczenie poziomu AFP;
- 2) w 4, 12, 24, 48 tygodniu:
  - a) oznaczenie stężenia kreatyniny,
  - b) morfologia krwi,
  - c) oznaczenie poziomu ALT;
- 3) w 12 tygodniu - poziom wirerii HBV DNA;
- 4) w 24 i następnie co 24 tygodnie:
  - a) oznaczenie antygenu HBsAg,
  - b) oznaczenie antygenu HBeAg,
  - c) oznaczenie przeciwciał anti-HBe,
  - d) poziom wirerii HBV DNA,
  - e) oznaczenie lekooporności przy jej podejrzeniu;
- 5) w 48 tygodniu i następnie co 48 tygodni:
  - a) czas lub wskaźnik protrombinowy,
  - b) proteinogram,
  - c) oznaczenie poziomu AFP,
  - d) USG jamy brzusznej.

#### **5. Monitorowanie programu:**

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;

<p>6.6. U świadczeniobiorców HBeAg (-), uprzednio nieleczonych, poddanych terapii lamiwudyną, u których stwierdza się spadek wirerii HBV DNA w 24 tygodniu powyżej <math>1 \log_{10}</math> można kontynuować podawanie leku do osiągnięcia niewykrywalnego HBV DNA w 48 tygodniu.</p> <p>7. W uzasadnionych przypadkach, zwłaszcza po wyczerpaniu opcji terapeutycznych lub nieuzyskaniu nieoznaczalnej wirerii HBV DNA należy rozważyć leczenie interferonem. Ponadto w przypadkach stwierdzenia oporności na leki stosowane w monoterapii, wyczerpaniu opcji terapeutycznych i nieuzyskaniu nieoznaczalnej wirerii HBV DNA należy rozważyć wdrożenie terapii skojarzonej analogiem nukleotydowym i nukleozydowym, po uzyskaniu zgody konsultanta wojewódzkiego i krajowego w dziedzinie chorób zakaźnych.</p> <p><b>8. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>8.1. Leczenie można zakończyć u osób leczonych dłużej niż rok, po stwierdzeniu:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) serokonwersji w układzie "s" lub</li><li>2) dwukrotnie ujemnych wyników oznaczenia HBV DNA wykonanych w odstępach co najmniej 3 miesiące.</li></ol> <p>Badania wykonuje się w medycznym laboratorium diagnostycznym posiadającym odpowiedni certyfikat jakości.</p> <p>8.2. W przypadku pacjentów z marskością wątroby i po przeszczepach narządowych terapię należy stosować bez ograniczeń czasowych.</p>		<p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
---	--	---